

Стрес, когнітивні порушення та хронічна ішемія головного мозку: як розірвати хибне коло?



С.Г. Бурчинський

Проблема впливу на організм (насамперед на головний мозок) фактора гострого та хронічного стресу наразі є однією з провідних у медицині загалом; у вітчизняній медичній практиці в сучасних умовах вона набуває особливого значення як у медичному, так і в медико-соціальному сенсі, що безпосередньо зачіпає сферу професійної діяльності різних фахівців – неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів тощо, а також лікарів-інтерністів широкого профілю й сімейних лікарів. Особливе місце приділяється впливу хронічного стресу в патогенезі т. зв. хвороб цивілізації – психосоматичної та цереброваскулярної патології, а також неврозів [6, 9, 16]. Поєднує згадані форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку – від молекулярного до системного з подальшим розвитком дисрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу, тому хвороби цивілізації також належать до категорії дисрегуляційної патології.

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс загалом (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів, а також спричиняє зміни трофічних та пластичних процесів у ЦНС і, зрозуміло, порушення мозкового кровообігу.

В основі переважної більшості клінічних проявів впливу фактора стресу на ЦНС (особливо в осіб літнього віку) лежить хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ).

Ішемія – недостатнє надходження крові до мозку внаслідок судинного спазму, закупорки судини тромбом або емболом чи атеросклеротичного ураження. Зменшення надходження крові до мозку є безпосередньою причиною гіпоксії – дефіциту кисню, необхідного для діяльності нейронів, мозкових структур і ЦНС загалом, що зумовлює 3 основні й фундаментальні типи порушень функцій мозку, – клітинні (нейрональні), системні (нейромедіаторні) та судинні, а це є основою зниження адаптаційних можливостей ЦНС, формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях:

- 1) загальноомозкові порушення (втрата свідомості, головний біль, запаморочення);
- 2) вогнищеві неврологічні порушення (розлади руху та чутливості);
- 3) когнітивні порушення (пам'ять, увага, орієнтація);
- 4) психоемоційні порушення (тривожність, депресія).

Одним із клінічних синдромів, розвиток яких найтісніше пов'язаний із дією хронічного стресу, є синдром когнітивного дефіциту. Саме когнітивні розлади на ґрунті ішемії – один із найбільш ранніх проявів стресового впливу на ЦНС загалом, а також вони суттєво впливають на якість життя та соціальне функціонування пацієнтів. Саме тому можливість комплексної корекції ішемії головного мозку (вазотропна дія) та спричинених нею когнітивних порушень (ноотропна дія) – це основне завдання в сучасних умовах у практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Одразу необхідно підкреслити, що розвиток вищезазначених порушень не є одномоментним процесом. Певний час усі зміни в судинному руслі, метаболізмі нейронів і нейромедіаторному балансі ще не проявляють себе на нозологічному рівні, розвиваються поступово та лише на конкретному етапі свого розвитку манифестують у вигляді тієї чи іншої форми цереброваскулярної патології (транзиторні ішемічні атаки, гострий інсульт, ХІГМ). Водночас формується т. зв. хибне коло, тобто дія хронічного стресу погіршує уже наявні доклінічні когнітивні та/або судинні розлади, які своєю чергою стають додатковим потужним стресогенним фактором.

Саме на етапі, коли накопичення порушень у діяльності органів і систем на молекулярному та біохімічному рівнях унаслідок впливу процесу старіння, стресу чи конкретного патологічного фактора ще не виявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже створені всі передумови, тобто на етапі передхвороби, спрямований фармакологічний вплив може бути особливо ефективним. Згідно з одним із формулювань, фармакопрофілактика – це цілеспрямований довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійного патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних спричинити розвиток конкретних захворювань [3]. Саме таке поняття фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії у практичній медицині.

Серед інструментів фармакотерапії, а також профілактики зазначеної групи захворювань основну роль відіграють ноотропні та вазотропні засоби.

Сьогодні ноотропи – єдина група фармакологічних засобів із спрямованою нейрометаболічною дією. В їх основі лежать два принципові ефекти – вплив на інтелектуально-мнестичні функції та нейропротекторний вплив [2, 4, 19] за рахунок реалізації багатосторонньої (мембраностабілізуючої, антиоксидантної, нейропластичної, антигіпоксичної, нейромедіаторної) нейропротекторної дії.

Ноотропи покращують когнітивні функції, пам'ять, регулюють психосоматичні та психоемоційні взаємини, гальмують розвиток стрес- і вік-залежних змін у ЦНС. Окрім того, чимало з них тією або іншою мірою впливають на процеси кровопостачання мозку, тобто мають унікальну комплексну нейропротекторну дію.

В основі ефектів вазотропних препаратів лежить прями вплив на судинну стінку. Низка лікарських засобів цієї групи має спрямовану дію щодо судин головного мозку. Під впливом вазотропів спостерігається вазодилатація або ж реалізується комплексна вазорегулювальна дія, що усуває явища судинного спазму; нормалізуються в'язкість крові, киснева транспортна функція еритроцитів, покращується метаболізм у судинній стінці. Отже, вазотропи мають певною мірою і ноотропний ефект, покращують обмінні процеси в нейронах і чинять фармакопрофілактичну дію.

Головним критерієм вибору лікарського засобу в зазначеній ситуації є застосування препарату з комплексною, збалансованою, рівноефективною ноотропною і вазотропною дією.

Одними з найсвоєрідніших і перспективних інструментів фармакотерапії та фармакопрофілактики стрес-залежних

когнітивних порушень функцій ЦНС при дії хронічного стресу й ХІГМ слід назвати препарати гінкго, відомі в народній східній медицині з найдавніших часів; як офіційно затверджені лікарські засоби їх почали застосовувати лише з 1960-х рр. За порівняно невеликий відрізок часу в результаті численних експериментальних досліджень було виявлено багато сторін їхнього унікального й комплексного механізму дії та доведено клінічну ефективність за широкого кола патологічних процесів [1, 4, 5, 8, 12, 14, 20]. Слід наголосити, що це стосується лише еталонних препаратів гінкго з максимальним ступенем очищення рослинної сировини й таких, що оптимально поєднують ефективність та безпеку при застосуванні.

Основні біологічні ефекти зазначених препаратів пов'язані з наявністю в їхньому складі флавонових глікозидів, терпенактонів (гінкголіди, білобалиди), проантоцианідинів і органічних кислот. Ці препарати поєднують у собі нейро-, геро- та стрес-протекторний потенціал, а також мають такі основні фармакологічні ефекти:

- антиоксидантний;
- мембраностабілізуючий;
- нейромедіаторний;
- нейротрофічний;
- вазотропний (вазорегулювальний та антиагрегантний).

Однак важливо наголосити, що механізми реалізації зазначених ефектів суттєво відрізняються від більшості інших ноотропних і вазотропних засобів (пірацетаму, ніцерголіну, вінпоцетину, цинаризину тощо) комплексністю, збалансованістю, фізіологічністю. Аналізу механізмів реалізації цих ефектів присвячено низку вичерпних публікацій [1, 4, 10, 19].

Водночас саме можливість досягнення поєданого ноотропного та вазотропного ефектів у найширшому значенні цього терміна далеко не завжди повною мірою усвідомлюється навіть фахівцями-неврологами, а тим паче лікарями загальної практики.

І тут слід нагадати, що препарати гінкго мають спрямований протекторний вплив на розвиток усіх основних ланок ішемічного каскаду, що лежить в основі стрес-залежних когнітивних порушень:

- стимуляція транспорту кисню як із крові до нейронів, так і на внутрішньонейрональному рівні;
- активація дихального ланцюга мітохондрій;
- стимуляція накопичення АТФ у нейронах;
- ослаблення вираженості лактатацидозу;
- активація транспорту й утилізації глюкози;
- антиоксидантна дія;
- нейротрофічна дія (активація синтезу нейротрофінів);

• нейромедіаторна дія (активація холінергічних процесів у корі та гіпокампі) [1, 2, 12].

Отже, препаратам гінкго властивий увесь комплекс потенційних ефектів ноотропних засобів, а його широта перевершує аналогічні ефекти більшості хімічно синтезованих препаратів цієї групи.

Однак для препаратів гінкго характерна й унікальна вазотропна дія: вазорегулювальна та реологічна ефекти.

Найважливішою особливістю регуляції судинного тону під впливом препаратів гінкго є нормалізація процесів мікроциркуляції, тобто ланки мозкової гемодинаміки, найтісніше пов'язаної з нейрометаболічними процесами й одночасно найбільш схильної до процесів старіння. Цей екстракт активує кровообіг у мозку насамперед на рівні артерій і капілярів, зменшує капілярну проникивість та формування периваскулярного набряку. Специфічна особливість препаратів гінкго – здатність підвищувати венозний тонус, що відрізняє ці препарати від переважної більшості вазотропних засобів. У результаті активуються й надходження, і відтік крові в тканинах головного мозку, зменшуються прояви циркуляторної гіпоксії, покращується живлення нервових клітин.

Такі препарати також сприяють нормалізації реологічних властивостей крові за рахунок стабілізуючого впливу на мембрани еритроцитів і пригнічення фактора агрегації тромбоцитів, що виявляється в наявності антитромботичного ефекту. Отже, вазотропна дія екстракту гінкго за широтою та різноманітністю перевершує таку в багатьох препаратів аналогічного типу дії [15].

Саме препарати гінкго максимально відповідають критеріям вибору інструмента вищезазначеної лікувальної стратегії – комплексної ноотропної та вазотропної фармакотерапії, а також фармакопрофілактики, що дозволяє забезпечити необхідну широту нейрометаболічної, нейромедіаторної, судинної дії.

Численні клінічні дослідження екстракту гінкго повністю підтверджують його унікальний клініко-фармакологічний потенціал.

У результаті проведеного комплексу клінічних випробувань, виконаних у різних форматах, було виявлено насамперед своєрідну фармакопрофілактичну дію екстракту гінкго в осіб із легкими й помірно вираженими когнітивними порушеннями на ґрунті вікових змін та/або хронічного стресу, на тлі артеріальної гіпертензії, церебрального атеросклерозу. Згадані засоби покращують усі компоненти когнітивної сфери (орієнтація, увага, обробка інформації, логічне мислення, пам'ять). Ці ефекти поєднуються з поліпшенням психоемоційного статусу, усуненням немотивованих коливань настрою, підвищенням загального самопочуття, самооцінки та якості життя [8, 12, 14, 20].

Важливо підкреслити, що всі зазначені ефекти виявляються і в пацієнтів із різними формами порушень мозкового кровообігу – як при початкових проявах, верифікованих за допомогою доплерографії, так

і за наявності ХІГМ 1-2 ступеня, де особливо актуальним є поєднання ноотропної та вазотропної дії [7], при цьому екстракт гінкго не просто покращує психічний та фізичний стан, а перешкоджає подальшому прогресуванню зазначених змін ЦНС при ХІГМ, тобто має виражений фармакопрофілактичний нейрогеропротекторний потенціал, чим вигідно відрізняється від багатьох інших засобів ноотропного та вазотропного типу дії.

На особливу увагу заслуговують ефекти екстракту гінкго при серйозніших проявах когнітивного дефіциту – синдромі помірних когнітивних розладів (ПКР) і різних формах деменції – хворобі Альцгеймера, а також судинної деменції.

Так, за різних форм деменції та синдрому ПКР згадані засоби при курсовому застосуванні протягом 6-12 міс суттєво зменшували когнітивний дефіцит (за даними шкал ADAS-Cog, CGI, SCAG тощо), покращували загальний стан і соціальну активність, а також нормалізували параметри ЕЕГ (альфа-ритм) [7, 11, 18]. Дуже важливою обставиною є виявлена здатність цих засобів при тривалій терапії (до 1 року) суттєво уповільнювати розвиток когнітивного дефіциту [11, 21], тобто наявність реального фармакопрофілактичного ефекту. В клінічній практиці в разі судинних когнітивних порушень та судинної деменції була також підтверджена здатність екстракту гінкго покращувати церебральну макро- і мікроциркуляцію, венозний відтік, нормалізувати параметри системи згортання крові [5, 7].

Крім того, навіть відносно нетривалій курс лікування екстрактом гінкго (3 міс) при різних типах деменцій покращував контактність пацієнтів, усував депресивну та тривожну симптоматику, підвищував соціальну активність тощо [18], при цьому важливо підкреслити, що зазначені ефекти досягаються лише в разі застосування курсу лікування високодозовими формами екстракту гінкго за добової дози 240 мг [21].

У рамках великого метааналізу останніх рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень при лікуванні всіх типів деменції було виявлено достовірну перевагу екстракту гінкго над плацебо, а також зіставну ефективність з інгібіторами ацетилхолінестерази (ІАХЕ) в забезпеченні поліпшення проявів когнітивного дефіциту [13].

Сьогодні екстракт гінкго може розглядатися як інструмент вибору в терапії синдрому ПКР, важливий компонент комбінованої терапії хвороби Альцгеймера та судинної деменції I-II стадій, в комплексі заходів у рамках реабілітаційного періоду інсульту, а також як невід'ємна складова фармакологічної нейропротекції в умовах хронічного стресу [14, 20]. Наразі екстракт гінкго внесено до багатьох міжнародних та національних (Австрія, Чехія, Німеччина, Швейцарія, Велика Британія, Китай) протоколів лікування синдрому ПКР, хвороби Альцгеймера та судинної деменції [14]. Така однаковість у країнах з різними традиціями та підходами до лікування когнітивних порушень і в принципі до проблеми ХІГМ якнайкраще свідчить про величезну доказову базу ефективності цього засобу в корекції функцій ЦНС.

Важливим результатом усіх вищезгаданих досліджень стало встановлення винятково високої безпеки екстракту гінкго, зіставної з плацебо. Цей засіб значно перевищує за цим критерієм майже всі препарати нейропротекторного типу дії. Побічні ефекти спостерігалися вкрай рідко та проявлялися лише у вигляді незначних диспепсичних розладів, головного болю, шкірних алергічних реакцій. Крім того, екстракт гінкго практично позбавлений ризику передозування та потенціалу міжлікарської взаємодії, що дозволяє безпечно застосовувати його в рамках поліпрагмації, практично неминучої за наявності супутньої соматичної патології, а також у пацієнтів похилого віку [17].

Як відомо, дія препаратів гінкго характеризується чітко вираженою дозозалежністю [10]. Водночас на особливу увагу заслуговує той факт, що безпека фармакотерапії препаратами гінкго не пов'язана з дозою, а визначається винятково ступенем очищення лікарської сировини. Було показано, що численні препарати гінкго та гінкгомісні дієтичні добавки з недостатнім ступенем очищення лікарської сировини здатні (особливо за супутніх інвазивних діагностичних чи хірургічних втручань або при природній схильності до кровотеч різної локалізації) спричинити розвиток серйозних геморагічних ускладнень внаслідок токсичної дії надлишкових концентрацій гінкго-кислот. Спеціально проведені рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження високих терапевтичних доз стандартизованого високоочищеного екстракту гінкго (до 240 мг/добу)

не виявили підвищення ризику будь-яких ускладнень у процесі лікування [15].

Одним з найвідоміших та найпопулярніших препаратів гінкго в Україні є Білобіл, що містить стандартизований високоочищений екстракт гінкго. Унікальною характеристикою Білобілу є наявність у нього трьох дозових форм: Білобіл (40 мг екстракту гінкго), Білобіл Форте (80 мг екстракту гінкго) та Білобіл Іntenс (120 мг екстракту гінкго), що дозволяє максимально індивідуалізувати процес лікування залежно від клінічного стану пацієнта, наявності супутньої патології, особливостей комбінованої терапії тощо. Особливо слід наголосити на актуальності для загальноклінічної та неврологічної практики високодозової форми Білобіл Іntenс, що надає змогу суттєво розширити можливості препаратів гінкго в лікуванні різних форм когнітивних порушень при збереженні оптимальних стандартів

безпеки, що визначаються максимальним ступенем очищення лікарської сировини.

Насамкінець слід зазначити, що актуальність стрес-залежних когнітивних і цереброваскулярних порушень найближчими роками невинно зростає як у нашій країні, так і в світі загалом (як це спостерігається з різними формами деменцій, зокрема з хворобою Альцгеймера, яку вже називають чумою ХХІ століття). Саме тому подальші розробка й обґрунтування фармакотерапевтичних і профілактичних стратегій нейрота стреспротекторного впливу залишаються серед провідних задач сучасної медицини. Саме препарати гінкго можуть бути одним з оптимальних ключів до виходу із замкненого кола стрес-залежних, вікових та патологічних змін функцій головного мозку в патогенезі розвитку хвороб цивілізації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Білобіл®

Покращений кровообіг для здоров'я мозку!



- **Покращує мозковий кровообіг**
- **Забезпечує мозок киснем і глюкозою**
- **Сприяє нормалізації медіаторних процесів у ЦНС**
- **Нормалізує обмін речовин у клітинах**



Білобіл Іntenс, Білобіл Форте, Білобіл.

БІЛОБІЛ® ІNTEHC 120 мг капсули по 120 мг, по 10 капсул у блістері, капсули по 80 мг, по 10 капсул у блістері, БІЛОБІЛ® ФОРТЕ капсули по 80 мг, по 10 капсул у блістері, БІЛОБІЛ®. Містить сухий екстракт листя гінкго білоба капсули по 40 мг; по 10 капсул у блістері. Засоби, що застосовуються при деменції. Гінкго дволопатево. Код АТХ N06D X02.

Система органів	Дуже часто	Часто	Частота невідома
Кров і лімфатична система			Крововиливи (шлунково-кишкові, в очі, у мозок)
Імунна система			Реакції гіперчутливості (алергічний шок)
Нервова система	Головний біль	Запаморочення	
Шлунково-кишковий тракт		Діарея, абдомінальний біль, нудота, блювання	
Шкіра та підшкірна клітковина			Алергічні шкірні реакції (еритема, набряки, свербіж та висип)

Інформація призначена для використання медичними та фармацевтичними працівниками.

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenia.

За додатковою інформацією звертатися до ТОВ «КРКА Україна», адреса: вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, п/с 42, Телефон + 380 44 354 26 68.

KRKA